

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada awal perkembangan obat baru umumnya bersifat coba-coba (*trial and error*), kemudian melakukan suatu pendekatan untuk merancang obat baru tersebut. Untuk mendapatkan obat baru merupakan salah satu tujuan dari rancangan obat dengan aktivitas, mekanisme kerja, masa kerja, kenyamanan dalam pemakaian yang lebih baik dan memiliki toksisitas, dan efek samping yang lebih rendah dibandingkan sebelumnya (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

Pada umumnya bahwa masyarakat mengatasi keluhan sakit kepala dan nyeri dengan menggunakan obat analgesik yang mereka ketahui sendiri. Obat analgesik merupakan obat penghilang atau penghambat rasa sakit dan nyeri. Obat analgesik dapat digolongkan menjadi dua yaitu analgesik golongan narkotik dan analgesik non-narkotik (Indra, 2013). Untuk perasaan nyeri atau rasa sakit pada tingkat sedang hingga berat atau hebat yang bekerja pada SSP diatasi dengan pemberian analgesik narkotik. Sedangkan perasaan nyeri atau rasa sakit pada tingkat ringan hingga sedang termasuk dalam pengobatan dengan analgesik non narkotik. Analgesik non narkotik juga disebut dengan analgesik-antipiretik atau obat antiinflamasi non steroid (Purwanto dan Susilowati, 2000).

Rasa nyeri adalah suatu rangsangan mekanis atau kimiawi, kalor atau listrik, yang dapat menimbulkan kerusakan jaringan dan melepaskan zat yang disebut mediator nyeri (pengantara). Dari ujung syaraf bebas pada jaringan seperti ujung kulit mengalirkan rasa nyeri ke syaraf sensoris melintasi sumsum tulang belakang hingga ke hipotalamus dan berakhir pada pusat nyeri didalam otak besar sehingga timbul rasa nyeri (Sholikhah, 2006). Salah satu contoh dari analgesik non narkotik adalah aspirin. Aspirin merupakan analgesik-antipiretik menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menyebabkan prostaglandin terganggu. (Marlyne, 2012).

Untuk menciptakan senyawa yang baru memerlukan suatu proses modifikasi struktur kimia melalui reaksi kimia dengan salah satu cara yaitu sintesis yang diharapkan akan membentuk suatu senyawa baru serta memiliki aktivitas

farmakologis lebih tinggi dibanding dengan senyawa induknya (Purwanto, 2013). Sintesis adalah salah satu model pembentukan suatu obat atau senyawa baru dengan maksud dan tujuan mendapatkan aktivitas yang lebih baik dengan harga ekonomis (Hendrata, 2014). Sintesis senyawa dapat dilakukan dengan memodifikasi struktur dari senyawa turunannya misalkan turunan asam salisilat dengan mengubah gugus karboksil melalui jembatan garam, ester, atau amida; modifikasi pada gugus karboksil dan hidroksil; substitusi pada gugus hidroksil; memasukkan gugus hidroksil atau gugus yang lain pada cincin aromatik atau dengan mengubah gugus fungsional (Tamayanti, 2016).

Pada penelitian sebelumnya berhasil membuat senyawa Asam O-(4-trifluorometilbenzoyl)-5-bromosalisilat dari modifikasi struktur senyawa aspirin. Senyawa tersebut mempunyai tiga gugus halogen pada strukturnya, dengan demikian lipofilitasnya lebih tinggi daripada aspirin. Dalam upaya membuktikan hasil dari proses modifikasi struktur tersebut dilakukanlah beberapa pengujian diantaranya yaitu uji kemurnian yang terdiri dari penentuan jarak lebur dan kromatografi lapis tipis. Sedangkan pengujian karakteristik struktur antara lain dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis, spektrofotometer IR dan Spektrometer $^1\text{H-NMR}$. Kemudian untuk membuktikan aktivitas dari senyawa tersebut dilakukan uji aktivitas analgesik menggunakan metode *writhing test* (Putri, 2015).

Dalam usaha untuk meningkatkan aktivitas dari turunan asam salisilat sebagai obat analgetik, maka penelitian yang akan saya lakukan ini memodifikasi turunan asam salisilat yaitu asam 5-metilsalisilat dengan pereaksi 4-fluorobenzoyl klorida menggunakan metode esterifikasi asil halida yang diharapkan menghasilkan senyawa Asam O-(4-fluorobenzoyl)-5-metilsalisilat. Media pelarut yang digunakan adalah aseton dan sebagai katalisatornya adalah TEA. Adanya gugus metil pada struktur asam salisilat tersebut, akan meningkatkan kelarutan dalam membran. Hal ini dikarenakan senyawa Asam 5-metilsalisilat menjadi senyawa yang bersifat lipofilik. Disamping itu pula metil akan menstabilkan resonansi elektron pada inti benzena, karena semakin panjang rantai karbon maka semakin lipofilik. Berdasarkan data teoritis dengan computer melalui *Chem Draw Ultra 12* didapat nilai Log P aspirin = 1,21 dan MR aspirin yaitu 43,29. Sedangkan pada senyawa

baru Asam O-(4-fluorobenzoil)-5-metil salisilat nilai Log P= 3,72 dan MR = 69,72. Dengan adanya peningkatan nilai Log P dapat disimpulkan bahwa akan adanya peningkatan senyawa menembus ke dalam membran biologis dan mencapai jaringan target dalam jumlah yang cukup. Sehingga dengan demikian jumlah senyawa yang berinteraksi dengan reseptor akan meningkat, dan diharapkan aktivitas biologis akan meningkat pula sehingga masa kerja biologis akan semakin panjang. Pada peningkatan MR, memiliki efek sterik sehingga diharapkan keserasian interaksi senyawa dengan reseptor dalam sel meningkat maka terjadi peningkatan aktivitas biologis.

Merujuk pada penelitian Putri, 2015. Penelitian ini pun dilakukan beberapa pengujian seperti uji kemurnian dengan cara penentuan jarak lebur dan kromatografi lapis tipis. Sedangkan untuk uji karakterisasi struktur akan dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis, spektrofotometer IR dan Spektrometer $^1\text{H-NMR}$. Selain itu akan dilakukan uji aktivitas dengan metode *writhing test*, metode ini dipilih karena mudah digunakan dan hasilnya memiliki akurasi yang baik. Adapun senyawa yang akan digunakan sebagai penginduksi nyeri adalah larutan asam asetat glasial.

1.2 Rumusan Masalah Penelitian

Berdasarkan uraian diatas, maka dapat dirumuskan bahwa permasalahan dalam penelitian ini adalah :

1. Bagaimana senyawa asam O-(4-fluorobenzoil)-5-metilsalisilat dapat dihasilkan dari sintesis senyawa antara asam 5-metilsalisilat dan 4-fluorobenzoil klorida?
2. Apakah senyawa asam O-(4fluorobenzoil)-5-metilsalisilat mempunyai aktivitas sebagai analgesik lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa aspirin pada mencit (*Mus musculus*)?

1.3 Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk:

1. Menghasilkan senyawa asam O-(4-fluorobenzoil)-5-metilsalisilat dari reaksi antara asam 5-metilsalisilat dengan pereaksi 4-fluorobenzoil klorida

2. Mengetahui aktivitas analgesik dari senyawa asam O-(4-fluorobenzoil)-5-metilsalisilat serta membandingkan aktivitasnya dengan senyawa aspirin pada mencit (*Mus musculus*)

1.4 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan permasalahan diatas hipotesis dari penelitian ini adalah :

1. Senyawa asam O-(4-fluorobenzoil)-5-metilsalisilat (ester) dapat disintesis melalui reaksi antara asam 5-metilsalisilat (alkohol) dan 4-fluorobenzoil klorida (asil halida) dengan metode esterifikasi asil halida
2. Senyawa asam O-(4-fluorobenzoil)-5-metilsalisilat mempunyai aktivitas analgesik pada mencit (*Mus musculus*) yang lebih tinggi daripada aspirin. Karena secara teoritis senyawa peningkatan Log P dan MR dari senyawa asam O-(4-fluorobenzoil)-5-metilsalisilat lebih tinggi daripada aspirin.

1.5 Manfaat Penelitian

Dari hasil penelitian diharapkan bahwa senyawa hasil sintesis antara asam 5-metilsalisilat dengan pereaksi 4-fluorobenzoil klorida mendapatkan hasil asam O-(4-fluorobenzoil)-5-metilsalisilat yang memiliki aktivitas analgesik lebih tinggi dibandingkan dengan aspirin sehingga senyawa tersebut dapat digunakan sebagai alternatif calon obat analgesik setelah melalui uji praklinik dan klinik lebih lanjut.